

Занятие 7

Возбудители микотоксикозов (фузариотоксикозы, афлатоксикозы, эрготизм, стахиботриотоксикоз). Этиология, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика микогенной аллергии (кожи, слизистых оболочек, органов пищеварения, наружных половых органов, конъюнктивы, аллергические заболевания дыхательных путей, неатопический экзогенный аллергический альвеолит

Возбудители микотоксикозов

- Многие плесневые грибы, распространенные в почве и растениях, синтезируют ядовитые вещества - **микотоксины**. Микотоксины - вторичные метаболиты этих грибов и являются термостабильными веществами. Их накопление в пищевых продуктах, зараженных плесневыми грибами, вызывает пищевые отравления у человека и животных - **микотоксикозы**. Продуцентами микотоксинов в основном являются зерновые, рис, кукуруза и др. Микотоксины накапливаются при уборке, хранении и переработке сельскохозяйственных растений и пищевых продуктов в неблагоприятных условиях.

Формы микотоксикозов

- **Афлатоксикоз** — микотоксикоз, вызываемый афлатоксинами, в основном синтезируемыми *Aspergillus flavus*. Афлатоксины широко распространены в растительной пище. Афлатоксины не разлагаются при термической обработке и обладают высокой токсичностью. Острое отравление, вызванное афлатоксинами у животных, характеризуется замедленностью движений, судорогами, парезами, кровоизлияниями, отеком, поражением печени и имеет высокую летальность. В печени развиваются некроз, цирроз и первичный рак.

Формы микотоксикозов

- **Фузариотоксикозы** — микотоксикозы, вызываемые микотоксинами грибов рода *Fusarium*. Развитие гриба *Fusarium sporotrichiella* на злаках вызывает накопление в них микотоксинов. Употребление их в пищу вызывает микотоксикоз - алиментарно-токсическую алейкию. В результате резко снижается количество гранулоцитов в крови, а затем развивается острое поражение миелоидной и лимфоидной тканей, некроз костного мозга, что приводит к нарушению кроветворения.
- Микотоксин гриба *Fusarium graminearum* обладает нейротропным действием и вызывает микотоксикоз - синдром «пьяного хлеба» с такими симптомами, как слабость, нарушение походки, острые головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе.

Формы микотоксикозов

- *Эрготизм* возникает при поражении зерновых культур, преимущественно ржи, грибами *Claviceps purpurea* и *Claviceps paspali*. Микотоксины состоят из алкалоидов лизергиновой кислоты и клавиновых алкалоидов, обладающих нейротоксическим действием.
- Острая форма эрготизма сопровождается гастроэнтеритом и неврологической симптоматикой — парестезиями и судорогами, нередко заканчивающимися летальным исходом. Хроническая форма сопровождается явлениями полиневрита, рвотой, желудочно-кишечными расстройствами.

МИКОТОКСИКОЗЫ

- Микотоксикология – это наука о токсическом воздействии грибов на организм человека и животных. В массовом сознании такое воздействие прочно ассоциировано с приемом в пищу ядовитых шляпочных грибов (поганок, мухоморов и т.п.), однако в действительности область интересов микотоксикологии значительно шире.
- Понятие «отравление грибами» может быть отнесено, по меньшей мере, к двум явлениям – микотоксикозам и мицетизмам:
- – микотоксикозы – отравления, вызываемые употреблением в пищу токсичных экзометаболитов микроскопических грибов. В большинстве случаев источником отравления служат пищевые продукты, пораженные плесневыми или дрожжевыми грибами.
- мицетизмы – отравления, вызываемые употреблением в пищу плодовых тел грибов, содержащих внутриклеточные токсины. Источником отравления при этом служат плодовые тела грибов, собранные с целью употребления в пищу. Токсические свойства плодовых тел, в свою очередь, являются результатом длительной эволюции грибов, направленной на ограничение поедания их плодовых тел позвоночными животными.

- Подавляющее большинство грибных экзотоксинов является вторичными метаболитами. Значительная часть из них относится к **оксихинонам** – гетероциклическим соединениям, построенным на основе пиранового цикла (шестиленного кольца, содержащего один атом кислорода). Часть фузариотоксинов являются **кислородпроизводными алифатических углеводов**. Наконец, яды спорыньи относятся к **индольным алкалоидам**.
- Основными продуцентами экзотоксинов являются виды родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Gliocladium*, *Phomopsis*, *Zygosporium*, и др.
- Кроме того, продуцентом опасных токсинов является сумчатый фитопатоген *Claviceps purpurea* – спорынья.

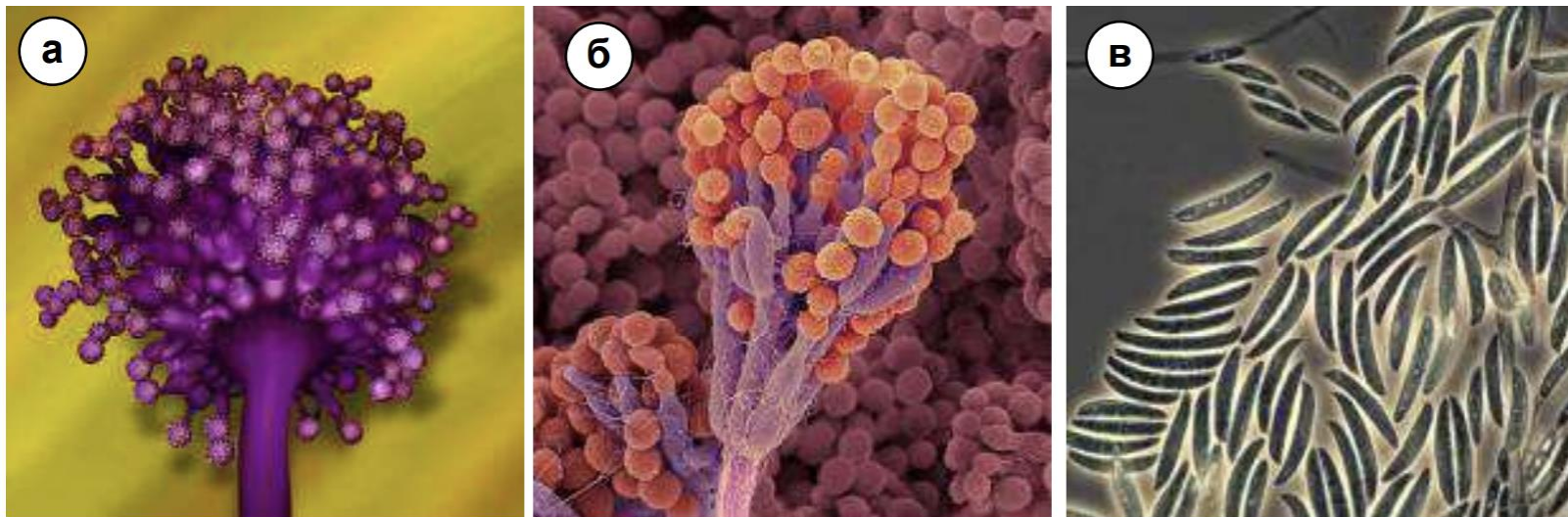


Рис. 4.1. Микромицеты – основные продуценты экзотоксинов
а) *Aspergillus*; б) *Penicillium*; в) *Fusarium*.

ТОКСИНЫ АСПЕРГИЛЛОВ

- **Афлатоксины** - Кислородсодержащие гетероциклические соединения Известно около 16 разновидностей афлатоксинов, но наибольшее значение из них имеют пять: B1, B2, G1, G2 и M
- Благоприятным субстратом для образования афлатоксинов являются зерновые, семена масличных, орехи, а также кофе, какао-бобы, продукты переработки фруктов. При потреблении зараженных кормов сельскохозяйственными животными, афлатоксины могут накапливаться и в продуктах животного происхождения



ТОКСИНЫ АСПЕРГИЛЛОВ

- При тяжелом отравлении афлатоксинами у пострадавших наблюдаются вялость, отсутствие аппетита, нарушение координации движений, судороги, парезы, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, а при длительной интоксикации – потеря массы тела и отставание в развитии. Специфическими симптомами острого афлатоксикоза являются коагулопатия и вызванные ею множественные геморрагии, а также отеки и водянки.
- Основной физиологической мишенью афлатоксина является печень. Уже через несколько часов после интоксикации в ней отмечаются дегрануляция шероховатого и пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума; появление множества миелиноподобных фигур. Затем появляются обширные коагуляционные и жировые некрозы гепатоцитов, жировая и белковая дистрофия клеток.
- У больных развиваются клинические признаки желтухи. При остром отравлении афлатоксином В₁ очаги некроза развиваются в миокарде, почках, селезенке.
- В настоящее время доказано, что афлатоксин является сильнейшим канцерогеном. В тех случаях, когда он регулярно поступает в организм в дозе 500 мкг/кг массы тела достоверно повышается вероятность возникновения рака печени.
- Кроме того, афлатоксинам присущи мутагенный и тератогенный эффекты

ТОКСИНЫ СПОРЫНЬИ

Claviceps purpurea

- Мицелиальные фитопатогенные грибы развиваются в колосьях хлебных злаков, образуя плотные мясистые органы– склероции (рожки). Токсины (эрготоксины) содержатся в склероциях спорыньи, представляют собой индольные алкалоиды. Являются производными широко известного психоактивного соединения – лизергиновой кислоты.
- Диэтиламид лизергиновой кислоты, полученный Альбертом Хофманом в 1938 г. из алкалоидов спорыньи, в настоящее время используется как галлюциногенное вещество под тривиальным названием ЛСД.

Источником эрготоксинов является зерно хлебных злаков – ржи и ячменя.

При обмолоте зерна склероции гриба попадают в муку. Они не разлагаются при термообработке, поэтому хлеб, выпеченный из загрязненной муки, содержит эрготоксины и опасен для здоровья.

Отравление токсинами спорыньи получило название эрготизм. Это тяжелое заболевание может протекать у человека в острой и хронической формах. В первом случае отмечаются симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги); при хронической форме болезнь начинается с общей слабости, потери аппетита, ломоты во всем теле, появления парестезий, особенно в руках и ногах, рвоты, желудочно-кишечных расстройств.



Рис. 4.5. Склероций *Claviceps purpurea* в колосе ржи и жертвы эрготизма на картинах мастеров Возрождения – Питера Брейгеля Старшего и Матиаса Грюневальда.

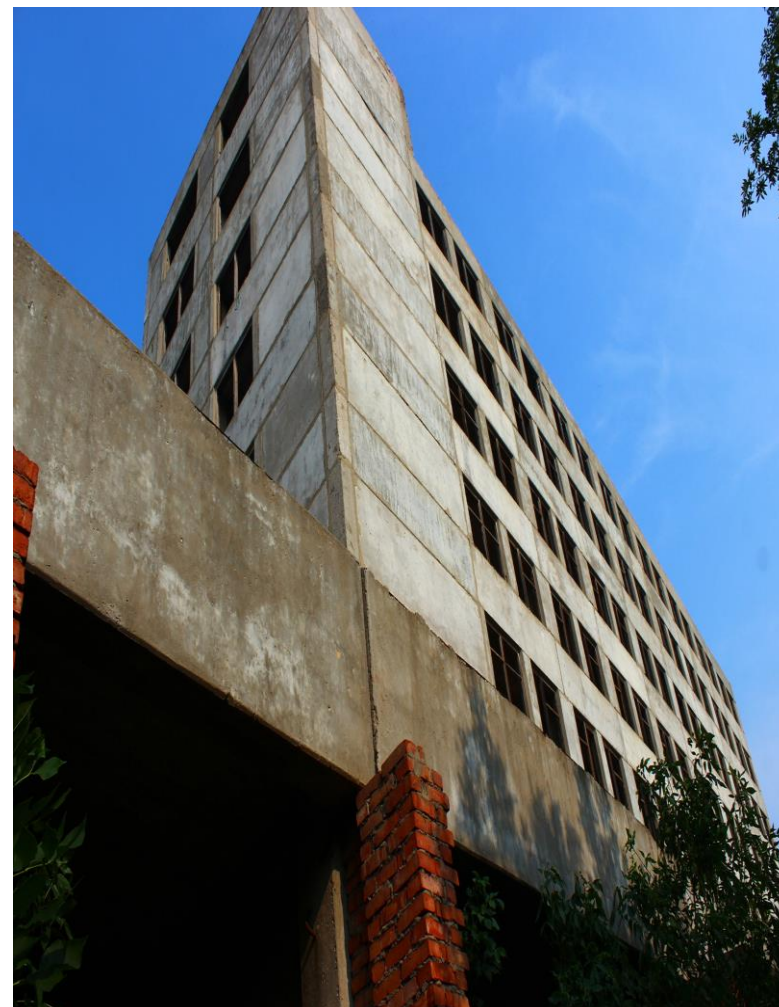
Утрата ног, множественные изъязвления – это признаки хронического отравления спорыньей

ТОКСИНЫ ФУЗАРИЕВ

- Трихотецены *Fusarium sporotrichoides* проявляют тератогенные, цитотоксические, иммунодепрессивные, дерматотоксические свойства, действуют на кроветворные органы, центральную нервную систему, вызывают лейкопению, геморрагический синдром, ответственны за ряд пищевых токсикозов человека и животных.
- Трихотецены вызывают алиментарно-токсическую алейкию (она же «септическая ангина»). Это тяжелое заболевание проявляется в форме некротической ангины, иногда с поражением кожных покровов. У больных развивается геморрагический синдром, сепсис, появляются признаки поражения ЦНС.
- Отравление человека токсинами *Fusarium graminearum* было издавна известно под названием «пьяный хлеб»: токсикоз обычно наступал в результате употребления хлеба, и напоминал по своей клинической картине опьянение. Люди испытывали возбуждение, сменяющееся депрессией, у них нарушалась координация движений, наблюдалась тошнота, рвота, диарея, признаки сердечно-сосудистой недостаточности.
- При длительном употреблении зараженного хлеба развивались анемия и серьезные психические расстройства. Возможен и летальный исход

МИКОГЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

- Город — антропогенная среда обитания человека — пребывает в перманентном развитии. В городской экосистеме, наряду со строительством сооружений, спонтанно возникают элементы разрушения, в частности, процессы биодеструкции.
- Микроскопические грибы-биодеструкторы не только разрушают здания, но и неблагоприятно влияют на здоровье человека. Одно из таких влияний — микогенная аллергия



СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ



СЫПЬ



СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ



НАСМОРК



ЧИХАНИЕ



ПОКРАСНЕНИЯ
ГЛАЗ



ЗУД



- Здания любого назначения (жилые, производственные, административные и др.) с момента ввода в эксплуатацию подвергаются разрушающему воздействию атмосферных, химических, физических и биологических факторов. Биологическое влияние во многих случаях становится ведущим в спонтанном разрушении сооружений. Оно реализуется жизнедеятельностью микробов (бактерии, грибы, водоросли)



- С водой в строительные материалы и помещения зданий проникают почвенные микробы-биодеструкторы и питательные вещества для них. Только микромицеты-биодеструкторы исчисляются десятками наименований. Повышенное увлажнение зданий в сочетании с комнатной температурой создаёт благоприятную среду не только для персистенции микромицетов, но и для их активного размножения. Грибы образуют колонии на поверхности и в толще материалов стен, пола и потолков, на конденсатах в каналах вентиляции и кондиционирования.



Микромицеты биодеструкторы



Микогенная аллергия

Сами микроорганизмы-биодеструкторы могут оказаться патогенными, условно- патогенными, а также токсигенными или аллергенными для обитателей зданий.

Органы дыхания — основная мишень мицелиальных грибов.

Микогенная аллергия возникает у здоровых жителей города в условиях быта или производственной деятельности, преимущественно у лиц с повышенным реагированием на генетически чужеродные для организма вещества антигенной природы, к ним относятся и компоненты грибковой клетки.

В странах Европы и Американских континентов от 50 до 80% больных бронхиальной астмой положительно реагируют на пробы с антигенами плесневых грибов. Это означает, что грибы у этих больных основная или одна из совокупности причин заболевания.

По данным Бюллетеня бельгийской коллекции микроорганизмов, в разных регионах от 5 до 50% человеческой популяции страдают аллергической зависимостью от антигенов плесневых грибов. Первые места в городских условиях занимают широко распространенные роды *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*



Микогенная аллергия

Микогенная респираторная аллергия. Аллергический микогенный ринит проявляется затруднением носового дыхания, выделением серозного, слизистого секрета из носа, приступами чихания, ощущением инородного тела в полости носа. Риноскопия выявляет бледность и отечность слизистой оболочки средней носовой раковины. При цитологическом анализе отделяемого из носа определяются эозинофилы, в ранней стадии процесса — базофилы. Если в процесс вовлекаются слизистые оболочки глотки, появляются жалобы на болезненные ощущения при глотании (аллергический назофарингит). Процесс может захватывать область гортани (аллергический ларингит) с отеком голосовых связок, что проявляется сухим, «лающим» кашлем, осиплостью голоса, в тяжелых случаях развивается стеноз гортани («ложный круп»). Такие состояния чаще развиваются у детей, склонных к экссудативным реакциям

Аллергический микогенный трахеит и трахеобронхит проявляются приступообразным сухим навязчивым кашлем. Аускультативно определяется жесткое дыхание, сухие хрипы.

Микогенная бронхиальная астма.

Атопическая БА:

- бытовая БА, ее причины: домашняя пыль, споры плесневых грибов;
- экологически обусловленная микогенная БА возникает в районах расположения заводов по производству генетически чужеродных для человека продуктов — гаптенных или готовых антигенов для их жителей; в таких условиях возможны массовые вспышки аллергозов среди детей и взрослых;
- профессионально обусловленная БА у сотрудников гидролизного производства, птицефабрик и животноводческих хозяйств

Основной клинический признак астмы — приступ удушья с затруднением выдоха, возникающий в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов и нарушения бронхиальной проводимости.

Развитию приступа предшествуют продромальные симптомы: заложенность носа, секреция, чихание, часто мучительный коклюшеподобный кашель. Приступ астмы почти всегда наступает вечером или ночью. В тяжелых случаях вследствие длительного бронхоспазма развивается картина «немного» легкого, возникают ателектатические и эмфизематозные участки легкого, нарастает дыхательная недостаточность

- Бытовая микогенная БА возникает в условиях образования колоний плесневых грибов в жилищах и системе вентиляции.
- При этом воздух помещений загрязняется спорами плесневых грибов, составляющих часть неседиментирующей пыли. Опасность сенсibilизации спорами плесневых грибов возникает при степенях загрязнения воздуха, превышающих 500 КОЕ грибов, то есть спор, в 1 м³ воздуха.
- Именно этот уровень — 500 КОЕ в 1 м³ воздуха — рекомендован ВОЗ для жилых помещений.
- Опасность развития микогенной аллергии формируется в условиях перманентно существующих колоний плесени в квартире, что всегда представляют угрозу создания опасных для здоровья уровней контаминации воздуха помещения, они служат источником грибкового загрязнения воздуха. Другими источниками загрязнения воздуха могут оказаться залитый водой подвал, стройплощадка, соседнее здание в состоянии ремонта или расположенный в непосредственной близости от жилья мусоросборник (городская помойка).

Лечение микогенной аллергии

Проводится общепринятыми методами.

Предпочтительно назначение стероидов в ингаляционной форме, дозирование проводится по общепринятым методам лечения бронхиальной астмы.

Решающее значение в лечении микогенной аллергии имеет выявление источника сенсибилизации и его устранение. Это помогает не только продлить ремиссию, но во многих случаях может способствовать практическому излечению от болезни.

Устранение внешнего источника сенсибилизации, например, ремонт дома или переселение в другое жилище, быстро приводит к элиминации аллергена из организма.

При повышенной пролиферации грибов рода *Candida* в толстой кишке следует провести лечение дисбиоза, с применением, кроме пробиотиков, противогрибковых препаратов «просветного» действия, в частности нистатина или натамицина. Препарат выбора лечения кандидоза внутренних органов, в том числе бронхов или легких — флуконазол.

Мицелиальные, в том числе плесневые, грибы к флуконазолу не чувствительны. Реальный выбор препарата для лечения висцеральных микозов, вызванных мицелиальными грибами, невелик — это амфотерицин-В, итраконазол, вориконазол, каспофунгин, позаконазол.

Все виды противомикробной терапии при микогенной аллергии применяют только после купирования бронхоспастического синдрома на фоне продолжения стероидной терапии. Несоблюдение этого правила может повлечь за собой утяжеление синдрома бронхиальной обструкции, особенно при АБЛА, по причине массового поступления антигенов грибов, освободившегося в результате лизиса клеток антимикотиками, в ткани больного.

